

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АМИНОКИСЛОТНЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ НЕЙРОГЕННЫХ ЛОКУСОВ БЕЛКОВ СЕМЕЙСТВА NOTCH

И.С. Голубовская, Д.В. Ковалевская

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Э.И. Олецкий

Кафедра биологической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Ключевые слова: Notch, консервативность, вариабельность, дистанция, филогенетическое дерево.

Резюме: В обзоре рассмотрены аминокислотные последовательности белков семейства Notch в организме человека, проведён их сравнительный анализ при помощи компьютерной программы MEGA. Отдельное внимание уделено паре белков Notch 1 – Notch 2, вследствие схожести их строения и выполняемой функции.

Resume: This review is dedicated to amino acid sequences of the Notch protein family in the humans, a comparative analysis using the computer program MEGA. Special attention is given to a pair of proteins Notch 1 – Notch 2, due to the similarity of their structure and the function that they perform.

Keywords: Notch, conservatism, variability, distance, phylogenetic tree.

Актуальность. В процессах морфогенеза и развития отдельных органов и систем важное место отводится межклеточным контактам, в которых активное участие принимают белки семейства Notch. Не до конца изученным остаётся на сегодняшний день влияние микроокружения клетки на её жизнедеятельность. Принимая во внимание то, что белки семейства Notch многогранны относительно выполняемой функции, что объясняется их разнообразием генетического строения, в настоящей работе был сделан акцент на нейрогенную функцию белков семейства Notch путём исследования и дальнейшего сравнительного анализа первичных аминокислотных последовательностей их нейрогенных локусов.

Цель: На основе сравнительного анализа аминокислотных последовательностей объяснить причину функциональной индивидуальности Notch-рецепторов.

Задачи:

1. Рассмотреть информацию баз данных о первичной последовательности белков и выбрать одну из баз для дальнейшего использования.
2. Исследовать на генетическом уровне структуру различных белков семейства Notch и провести их сравнительный анализ.
3. Воспроизвести филогенетическую линию развития белков семейства Notch у человека.
4. Обосновать полученные результаты и дать заключение.

Материалы и методы. В выборку были включены 4 разновидности Notch-белков. Для получения информации о структурной последовательности белков была использована база данных GeneBank (NCBI). Для дальнейшего анализа полученных аминокислотных последовательностей в формате FASTA была использована программа MEGA (Molecular Evolutionary Genetics Analysis).

В начале полученные аминокислотные последовательности нейрогенных локусов были занесены в рабочее поле программы MEGA для дальнейшего попарного и множественного выравнивания (Рисунок 1).

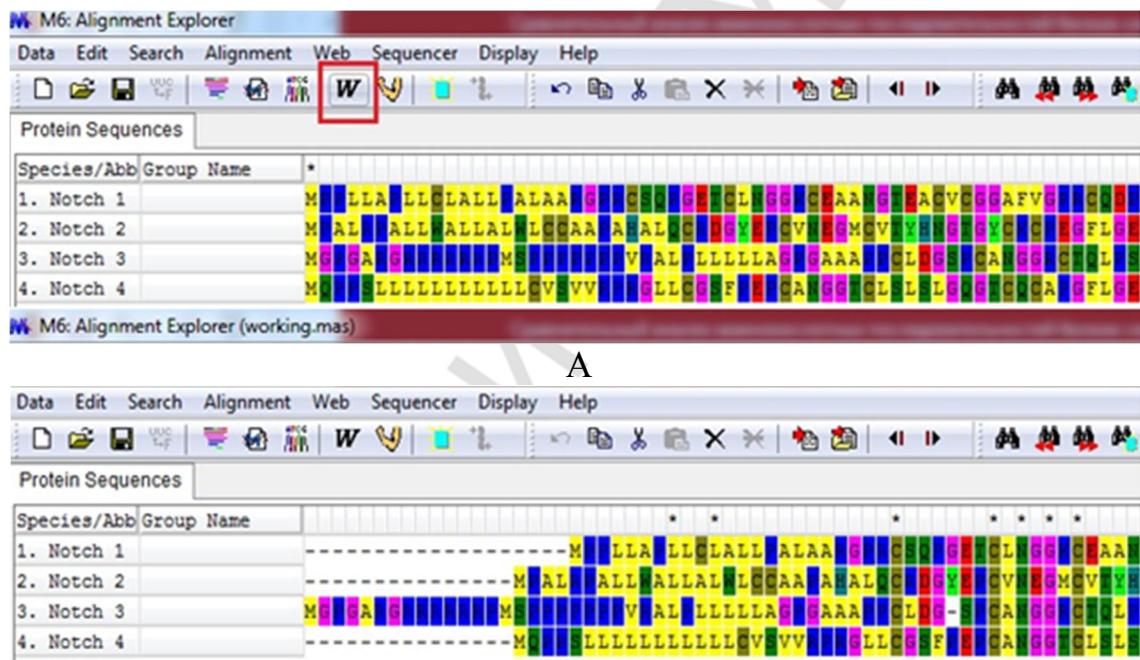


Рис. 1 – Результаты до (А) и после (Б) выравнивания

Далее были вычислены следующие показатели: общая и попарная консервативность, общая и попарная вариабельность, общая и попарная дистанция. В конце проведённого анализа было построено филогенетическое дерево.

Результаты и их обсуждение.

Полученные показатели общей и попарной консервативности (расположены по убыванию), общей и попарной вариабельности (расположены по возрастанию), а также общей и попарной дистанции (расположены по возрастанию) Notch-белков приведены в Таблицах 1, 2 и 3 соответственно. Филогенетическое дерево, построенное на основе полученных результатов представлено на Рисунке 2.

Таблица 1. Показатели общей и попарной консервативности

Пара генов	Консервативность
Notch 1 – Notch 2	51,07%
Notch 1 – Notch 3	45,47%
Notch 2 – Notch 3	44,79%
Notch 3 – Notch 4	31,07%
Notch 1 – Notch 4	30,95%
Notch 2 – Notch 4	30,50%
Общая	31,18%

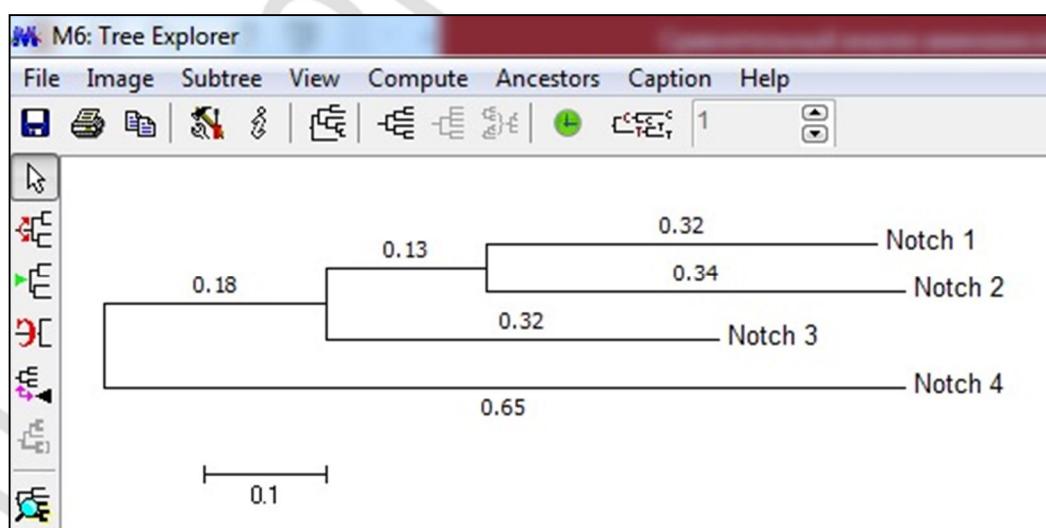
Таблица 2. Показатели общей и попарной вариабельности

Пара генов	Вариабельность
Notch 1 – Notch 3	38,51%

Notch 2 – Notch 3	38,95%
Notch 1 – Notch 2	39,96%
Notch 3 – Notch 4	40,11%
Notch 2 – Notch 4	41,91%
Notch 1 – Notch 4	42,13%
Общая	62,5%

Таблица 3. Показатели общей и попарной дистанции

Пара генов	Дистанция
Notch 1 – Notch 2	0,5305
Notch 1 – Notch 3	0,5818
Notch 2 – Notch 3	0,6041
Notch 3 – Notch 4	0,8209
Notch 1 – Notch 4	0,8430
Notch 2 – Notch 4	0,8543
Общая	0,7058

**Рис. 2** – Филогенетическое дерево развития белков семейства Notch у человека

Следует обратить внимание на пару белков Notch 1 – Notch 2. Как видно из вышеприведённых результатов исследования, эти белки наиболее схожи в своём генетическом строении, что подтверждается и одноуровневым расположением этих белков на филогенетическом дереве. В противоположном направлении проявляет себя белок Notch 4: эволюционно он отщепился раньше и развивается отдельно от других белков, что доказывает его большее отличие в генетической структуре относительно других белков Notch.

Выводы:

- База данных GeneBank (NCBI) содержит наиболее полную информацию о строении белков семейства Notch.
- Сравнительный анализ аминокислотных последовательностей нейрогенных локусов белков семейства Notch свидетельствует об их общем происхождении.

3. Основываясь на высоком сходстве аминокислотных последовательностей белков Notch 1 и Notch 2, можно утверждать, что эти белки выполняют сходную функцию: принимают непосредственное участие в нейрогенезе.

4. Факт генетической отдалённости белка Notch 4 от остальных участников выборки подтверждает его несоответствие выполняемой функции: является онкогеном. В то время как в большинстве случаев белки Notch 1-3 – опухолевые супрессоры.

Литература

1. Хрусталёв, В.В. Биохимические механизмы мутационного давления в методологии вычислительной биологии : монография / В.В. Хрусталёв ; под ред. Е. В. Барковского. – Минск : БГМУ, 2010. – 212 с. – ISBN 978–98–528–100–9.
2. Методы молекулярной эволюции и филогенетики [Текст] : учеб.-метод. пособие / Е. В. Барковский [и др.]. - Минск : БГМУ, 2005. - 62 с. : ил. - Библиогр.: с. 60. - 100 экз.. - ISBN 985-462-471-4.
3. Роль белков Notch в процессах канцерогенеза / М. В. Новикова, В. А. Рыбко, Н. В. Хромова, М. Д. Фармаковская, П. Б. Копнин // Успехи молекулярной онкологии - № 3, 2015.